MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPROLENSA^MC

solution ophtalmique de bromfénac à 0,07 % p/v
(sous forme de bromfénac sodique sesquihydraté)

Solution ophtalmique topique à 0,07 % p/v

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Bausch & Lomb Incorporated
1400 North Goodman Street
Rochester, NY, USA 14609
www.bausch.com

Importé au Canada par :
Valeant Canada LP/S.E.C.
Laval (QC) H7L 4A8

Date de rédaction :
26 mars 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 171657

Table des matières

Pr PROLENSA MC

solution ophtalmique de bromfénac à 0,07 % p/v
(sous forme de bromfénac sodique sesquihydraté)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d’administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d’importance clinique
Ophtalmique topique	Solution ophtalmique Bromfénac à 0,07 % p/v (sous forme de bromfénac sodique sesquihydraté)	Sulfite de sodium *Pour en obtenir la liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PROLENSA MC (solution ophtalmique de bromfénac à 0,07 % p/v) est indiqué pour :

- Le traitement de l'inflammation et la réduction de la douleur oculaires post-opératoires chez les patients ayant subi une chirurgie de la cataracte.

Gériatrie (> 70 ans) :
On n’a observé aucune différence globale sur le plan de l’innocuité et de l’efficacité entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :
L’innocuité et l’efficacité n’ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à l’un des ingrédients de la formulation ou l’un des composants du contenant. Pour en obtenir la liste complète, consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie de produit.

Comme il existe un potentiel de sensibilité croisée, PROLENSA MC ne doit pas être administré dans les cas où des crises aiguës d’asthme, d’urticaire, de rhinite ou d’autres manifestations allergiques sont déclenchées par l’acide acétylsalicylique (AAS) ou par d’autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). (Voir « Mise en garde et précautions – Généralités »)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

<u>Généralités</u>

Il existe un potentiel de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris PROLENSA^MC. Il convient donc de faire preuve de prudence en traitant les patients ayant déjà présenté des signes de sensibilité à ces médicaments.

PROLENSA^MC contient du sulfite de sodium, une substance qui peut causer des réactions de type allergique dont des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme, pouvant mettre la vie en danger, mais qui peuvent aussi être moins graves, chez certaines personnes prédisposées. Le taux de prévalence générale de la sensibilité aux sulfites dans l'ensemble de la population est inconnu mais probablement faible. La sensibilité aux sulfites s'observe plus souvent chez les personnes asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

<u>Ophtalmologie</u>

Effets sur la cornée et kératite

L'utilisation des AINS topiques peut se traduire par une kératite. Chez certains patients prédisposés, une utilisation continue d'AINS peut entraîner une dégradation de l'épithélium, un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne ou une ulcération ou perforation de la cornée. Ces événements peuvent menacer la vue. Les patients présentant des signes de dégradation de l'épithélium cornéen devraient arrêter immédiatement l'utilisation d'AINS topiques, y compris PROLENSA^MC et l'état de leur cornée devrait faire l'objet d'une surveillance étroite.

L'expérience post-commercialisation des AINS topiques porte à croire que les patients qui ont subi des opérations oculaires compliquées ou qui présentent une dénervation cornéenne, des défauts épithéliaux cornéens, un diabète sucré, une affection de la surface oculaire (p. ex. le syndrome de l'œil sec), une polyarthrite rhumatoïde ou encore, qui ont subi des opérations chirurgicales oculaires répétées sur une courte période pourraient être exposés à un risque accru d'effets indésirables cornéens pouvant menacer la vue. Les AINS topiques doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

L'expérience post-commercialisation des AINS topiques suggère également que leur utilisation plus de 24 heures avant une intervention chirurgicale ou pendant plus de 14 jours après une opération peut augmenter le risque de l'apparition et la gravité des événements indésirables cornéens.

Guérison retardée

Tous les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut donc accroître le risque de problèmes de guérison.

Port de lentilles cornéennes

Il faut éviter d'utiliser PROLENSA^MC durant le port de lentilles cornéennes. Il faut donc retirer les lentilles avant d'instiller les gouttes. PROLENSA^MC contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, lequel peut être absorbé par les lentilles souples. Les lentilles

peuvent être remises 15 minutes après l'administration de PROLENSA^{MC}.

Hématologie

Saignement
Certains AINS, dont PROLENSA^{MC}, présentent un potentiel d'une prolongation du temps de saignement en intervenant dans l'agrégation plaquettaire. Il a été signalé que des AINS ophtalmiques pouvaient accroître le saignement des tissus oculaires (dont des hyphémas) conjointement avec une chirurgie oculaire. On recommande donc d'utiliser la solution ophtalmique PROLENSA^{MC} avec prudence chez les patients qui ont une tendance connue à saigner ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant prolonger le temps de saignement.

Carcinogenèse et mutagenèse
Aucune étude n'a été menée pour déterminer le potentiel cancérogène et mutagène chez les humains; voir TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Femmes enceintes :
Aucune étude de PROLENSA^{MC} n'a été menée chez la femme enceinte. PROLENSA^{MC} ne devrait être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques éventuels pour le fœtus.

En raison des effets connus des médicaments inhibiteurs de la biosynthèse des prostaglandines sur le système cardiovasculaire fœtal (fermeture du canal artériel), l'utilisation de PROLENSA^{MC} vers la fin de la grossesse est déconseillée.

Les études sur la reproduction menées chez les rats et les lapins n'ont révélé aucunes malformations clairement liées au traitement à des doses jusqu'à 90 fois et 150 fois supérieures (pour les rats et pour les lapins, respectivement) à la dose ophtalmique recommandée chez l'humain [DORH]. On a toutefois observé la présence de létalité embryo-fœtale et de toxicité maternelle. Voir TOXICOLOGIE - Reproduction et développement.

Femmes allaitantes :
PROLENSA^{MC} ne devrait être administré à une femme allaitante que si les bienfaits potentiels justifient les risques éventuels pour le nourrisson. Aucunes études spécifiques n'ont été menées pour évaluer les concentrations de bromfénac sodique dans le lait des femmes allaitantes en association avec une administration topique. Cependant, le bromfénac est excrété dans le lait des rates en lactation. Voir « Pharmacocinétique animale - Métabolisme et excrétion ».

Pédiatrie (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de PROLENSA^{MC} n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie (> 70 ans) :
On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité de PROLENSA^{MC} entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours d’essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Deux études de phase 3 multicentriques, randomisées, à double insu, avec groupes parallèles, contrôlées par placebo (excipient), de conception identique (S00124 ER et S00124 WR) ont évalué l’efficacité et l’innocuité de PROLENSA^{MC} comparativement à l'excipient pour le traitement de l’inflammation et de la douleur oculaires associées à une chirurgie de la cataracte.

Les analyses d’innocuité ont été menées sur la population retenue à cette fin (population d’analyse Safety), laquelle comprenait tous les sujets randomisés subissant une chirurgie de la cataracte et ayant reçu au moins 1 dose du produit de recherche (PR). Lors des études regroupées, les patients, au nombre de 416, ont été randomisés¸ de sorte que 212 d’entre eux ont reçu PROLENSA^{MC} seul et 204 ont reçu l'excipient une fois par jour à partir de la veille de l’opération et se poursuivant le jour de l’opération et pendant les 14 premiers jours par la suite.

Dans l’ensemble, la proportion de patients qui ont éprouvé un événement indésirable (EI) était significativement plus élevée chez ceux ayant reçu le placebo (42,6 %) par rapport à ceux ayant reçu PROLENSA^{MC} (28,8 %).

Pareillement, la proportion de patients qui ont signalé un EI lié au produit de recherche, (effet indésirable du médicament) affectant l’œil soumis à l’étude ou les deux yeux a été plus élevée dans le regroupement ayant reçu le placebo (21,1 %) que dans celui ayant reçu le bromfénac à 0,07 % (6,6 %). Voir le Tableau 1. Il est possible que certains de ces événements indésirables aient été la conséquence de la chirurgie de la cataracte même plutôt que des produits de recherche.

La pression intraoculaire (PIO) a été mesurée à des moments prédéterminés au cours de l’étude. Au jour 1 (post-opératoire) on a observé des augmentations de la PIO de départ ≥ 10 mm Hg plus fréquemment chez les patients traités par PROLENSA^{MC} (5,7 %, n = 12), que chez ceux recevant le placebo (2,5 %, n = 5), mais non par la suite.

Tableau 1 Sommaire des EI affectant l'œil soumis à l'étude et liés au PR avec une incidence de ≥ 2,0 %
(Population d'analyse Safety, études regroupées S00124)

Terme privilégié (MedDRA 14.0)	**Études sur le bromfénac à 0,07 % QD**	
	Bromfénac à 0,0 7% QD N = 212	**Placebo** QD N = 204
Sujets signalant un événement indésirable lié à la PIO affectant l'œil soumis à l'étude ou les deux yeux	14 (6,6 %)	43 (**21**,1 %)
Inflammation de la chambre antérieure	5 (2,4 %)	11 (**5,**4 %)
Hyperémie conjonctivale	2 (0,9 %)	8 (**3,9 %)**
Œdème de la cornée	1 (0,5 %)	5 (2,5 %)
Larmoiement accru	1 (0,5 %)	5 (2,5 %)
Douleur oculaire	6 (2,8 %)	16 (**7,8** %)
Hyperémie oculaire	0	4 (2,0 %)
Sensation d'un corps étranger dans l'œil	0	5 (2,5 %)
Photophobie	1 (0,5 %)	8 (3,9 %)

Remarque : Les sujets ayant rapporté le même EI plus d'une fois ont été comptés une fois pour chaque niveau supérieur ou terme privilégié.

Remarque : Un événement était réputé être lié au PR si cette relation était « possible », « probable » ou « définitive ».
L'incidence a été définie en fonction du nombre de sujets signalant un EI par rapport au nombre de sujets dans la population retenue pour l'analyse de l'innocuité.

Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment (avec une incidence de ≥ 2,0 %) par suite de l'utilisation de PROLENSA[MC] après une chirurgie de la cataracte comprenaient la douleur oculaire et l'inflammation de la chambre antérieure. Les EI ayant une incidence de ≥ 2,0 % ont été signalés plus fréquemment dans le groupe recevant le placebo que dans celui traité par le bromfénac. Les EI les plus souvent signalés en association avec des AINS ophtalmiques ont été généralement reliés à la chirurgie de la cataracte même plutôt qu'au médicament seul.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours d'essais cliniques peu courants (< 1 %)

Troubles oculaires : Hyperémie conjonctivale, œdème conjonctival, œdème cornéen, abrasion cornéenne, uvéite, larmoiement accru, œdème des paupières, photophobie, vision trouble.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucune anomalie de laboratoire n'a été signalée en tant qu'événement indésirable dans aucune des études cliniques.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de surveillance après commercialisation

L'expérience post-commercialisation des AINS topiques montre que les patients qui ont subi une opération oculaire compliquée ou qui présentent une dénervation cornéenne, des défauts

épithéliaux cornéens, un diabète sucré, une affection de la surface oculaire (p. ex. le syndrome de l'œil sec), une polyarthrite rhumatoïde ou encore, qui ont subi des opérations chirurgicales oculaires répétées sur une courte période peuvent être exposés à un risque accru d'effets cornéens indésirables pouvant menacer leur vue. Ceci peut inclure une kératite, une dégradation épithéliale, un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne, une ulcération ou une perforation de la cornée. Les AINS topiques doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

L'expérience post-commercialisation des AINS topiques suggère également que leur utilisation plus de 24 heures avant une intervention chirurgicale ou pendant plus de 14 jours après une opération peut augmenter le risque de l'apparition et la gravité des événements indésirables cornéens.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude particulière n'a été menée chez l'humain pour évaluer l'interaction de PROLENSA^MC avec d'autres médicaments. Pour des données chez l'animal, consulter « **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE - Métabolisme et excrétion** ».

Tous les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la guérison. Les corticostéroïdes topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la guérison. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut donc accroître le risque de problèmes de guérison.

On recommande d'utiliser PROLENSA^MC avec prudence chez les patients qui ont une tendance connue à saigner ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant prolonger le temps de saignement. (Voir la section « Hématologie »).

Interactions médicament-aliments

Aucune étude n'a été effectuée chez l'humain pour évaluer les interactions avec les aliments. Compte tenu de l'administration topique de PROLENSA^MC, on ne s'attend pas à ce que la présence de nourriture produise un effet significatif sur la biodisponibilité oculaire.

Effet au médicament sur les essais de laboratoire et interactions médicament-herbe médicinale

Aucune étude n'a été menée sur les interactions avec les tests de laboratoire ni avec les produits à base d'herbes médicinales.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

PROLENSA^MC (solution ophtalmique topique à 0,07 % p/v) est administré par instillation dans l'œil affecté. Il est indiqué uniquement pour un usage ophtalmique topique.

Aucune étude sur PROLENSA^MC n'a été effectuée chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes ou les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, on ne peut formuler

aucune recommandation posologique spécifique à leur endroit.

Posologie recommandée et modification posologique
Instiller une goutte de PROLENSA^MC dans l'œil affecté une fois par jour, à partir de la veille de la chirurgie de la cataracte et poursuivre le jour de l'opération et pendant les 14 premiers jours suivants.

Dose oubliée
En cas de dose oubliée, il faut instiller une goutte dès que possible. Cependant, s'il est presque temps d'appliquer la dose suivante, omettre la dose oubliée et revenir à l'horaire habituel.

Administration
Instiller une goutte dans l'œil affecté une fois par jour à partir de la veille de la chirurgie et poursuivre le jour de l'opération et pendant les 14 premiers jours suivants. Jeter les gouttes ophtalmiques inutilisées 14 jours après la première utilisation.

Utilisation avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques
PROLENSA^MC peut être administré en conjonction avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques tels les agonistes alphas, bêtabloquants, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, cycloplégiques et mydriatiques. Ces médicaments doivent être administrés à 5 minutes d'intervalle au moins.

Port de lentilles cornéennes
Il faut éviter d'utiliser PROLENSA^MC durant le port de lentilles cornéennes.
Si le médecin recommande le port de lentilles cornéennes, il faut les retirer avant d'instiller PROLENSA^MC et attendre au moins 15 minutes suite à l'administration avant de les remettre en place.

PROLENSA^MC contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, lequel peut être absorbé par les lentilles souples.

SURDOSAGE

On ne dispose pas de données sur le surdosage par ingestion accidentelle ou délibérée de PROLENSA^MC. En cas de son ingestion accidentelle, boire des liquides pour le diluer.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action
Le bromfénac est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant une activité anti-inflammatoire. On estime que le mode d'action est attribuable à la capacité du médicament de bloquer la synthèse des prostaglandines en inhibant les cyclooxygénases (COX) 1 et 2. On a

démontré lors d'études sur divers modèles animaux que les prostaglandines agissaient comme médiateurs de certains types d'inflammation intraoculaire. Dans le cadre d'études portant sur les yeux d'animaux, on a démontré que les prostaglandines produisaient une perturbation de la barrière hémato-aqueuse, une vasodilatation, une perméabilité vasculaire accrue, la leucocytose et une hausse de la pression intraoculaire.

Pharmacodynamique

Lors d'études antérieures, on a examiné le mode d'action de base ainsi que les effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques au moyen de diverses techniques *in vitro* et *in vivo*. Voir « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacodynamie »

Pharmacocinétique

Absorption :
À la suite de l'administration d'une dose topique oculaire quatre fois par jour pendant 28 jours à des sujets en bonne santé, on a observé que la concentration plasmatique du bromfénac était très faible (possiblement $\leq$ 50 ng/ml). On prévoit une exposition systémique très faible et de peu de signification clinique à la suite du traitement par PROLENSA^MC lorsque le médicament est utilisé comme prescrit. À la suite d'une administration par voie orale, on a montré que le bromfénac était absorbé dans la circulation générale.

Distribution :
Aucune étude chez l'humain n'est disponible, mais des études chez le lapin ont montré qu'après une seule administration topique le bromfénac-C^{14} était extensivement distribué dans tout l'œil. Consulter les études chez l'animal à la section «PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacodynamie.

Le bromfénac affiche une forte affinité de fixation aux protéines plasmatiques de mammifères. Une proportion de 99,8 % s'est liée *in vitro* aux protéines du plasma humain. Chez le lapin, le bromfénac est distribué aux tissus oculaires à teneur élevée en pigments, toutefois, aucune liaison biologiquement pertinente avec la mélanine n'a été observée *in vitro.* Consulter « PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.- Fixation aux protéines ».

Métabolisme :
Bien qu'aucune étude n'ait été menée au sujet des sites du métabolisme du bromfénac ophtalmique, une étude portant sur des volontaires à qui on a administré par voie orale du bromfénac marqué au carbone 14 (bromfénac-C^{14}) laisse suggérer que la forme inchangée du composé d'origine était le principal composant dans le plasma, alors que des métabolites du bromfénac prédominaient dans l'urine.

Excrétion :
L'administration orale de bromfénac-C^{14} à des volontaires en bonne santé a permis de constater que l'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination de la radioactivité, représentant 82 % environ de la dose, alors que l'excrétion par voie fécale représentait environ 13 % de la dose.

Populations particulières et états pathologiques

La pharmacocinétique du bromfénac sodique n’a pas fait l’objet d’études spécifiques au sein de populations particulières (c’est-à-dire les enfants, les personnes âgées, ou en ce qui a trait au sexe, à la race ou au polymorphisme génétique) ou relativement à certaines affections (p. ex., l’insuffisance hépatique).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F).
Jeter les gouttes inutilisées 14 jours après la première utilisation.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Pour minimiser le risque de contaminer l’embout compte-gouttes et la solution au bromfénac, il faut aviser les patients de ne pas laisser cet embout venir en contact avec les paupières, le pourtour de l’œil ou autres surfaces et leur indiquer de remettre le capuchon en place après chaque utilisation. Il faut également les aviser qu’un flacon de PROLENSA^MC doit servir à traiter un œil uniquement.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PROLENSA^MC contient 0,805 mg de bromfénac sodique sesquihydraté (équivalent à 0,7 mg d’acide libre de bromfénac) par mL, offert sous forme de solution ophtalmique topique à 0,07 % p/v.

PROLENSA^MC en solution ophtalmique topique à 0,07 % p/v est présenté dans un flacon blanc en polyéthylène basse densité, muni d’un embout compte-gouttes et est offert en format échantillon de 0,6 mL et formats commerciaux de 1,6 mL et 3 mL. Il contient du chlorure de benzalkonium à 0,005 %, comme agent de conservation, et les ingrédients inactifs suivants : acide borique, édétate disodique, polyvidone, borate de sodium, sulfite de sodium, tyloxapol, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour injection (ou eau purifiée).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : bromfénac sodique sesquihydraté

Code de produit : AHR-l0282B

Nom chimique : acétate de sodium [2-amino-3-(4-bromobenzoyl) de phényle] sesquihydraté
ou
acide benzène acétique, 2-amino-3-(4-brombobenzoyl)-, sel monosodique, sesquihydraté

Numéro CAS : 120638-55-3

Formule moléculaire : $C_{15}H_{11}BrNNaO_3$•1½H_2O

Masse moléculaire : 383,17 (forme saline); 334,16 (acide libre)

Formule développée :

Propriétés physicochimiques : le bromfénac sodique sesquihydraté se présente sous forme de poudre cristalline de couleur jaune à orange
librement soluble dans l'eau
pH : 8,3 – 9,3 (50 mg/mL dans l'eau)
pKa : 4,29

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

PROLENSA^MC pour le traitement post-opératoire de l'inflammation et la réduction de la douleur oculaire a été évalué dans le cadre de deux études multicentriques, randomisées, à double insu, avec groupes parallèles, contrôlées par placebo (l'excipient).

Des patients subissant une chirurgie de la cataracte se sont administrés eux-mêmes PROLENSA^MC ou l'excipient une fois par jour (QD), en commençant la veille de l'opération et en continuant le matin de l'opération et pendant 14 jours par la suite. La résolution complète de l'inflammation de la chambre antérieure (CA) (0 cellule dans la CA et aucune éruption dans la CA) a été évaluée aux jours 1, 3, 8 et 15 après l'opération au moyen d'une biomicroscopie à la lampe à fente. La cotation de la douleur était signalée par le patient.

La population à l'étude était formée d'adultes nécessitant une chirurgie de la cataracte unilatérale (par phacoémulsification ou extraction extracapsulaire) suivie de l'implantation d'une lentille intraoculaire dans la chambre postérieure (LIOCP) et chez lesquels aucunes autres interventions chirurgicales ophtalmiques (p.ex. incisions relaxantes, iridectomie, excisions conjonctivales ou autres) n'étaient prévues. Le Tableau 2 donne un aperçu des données démographiques des patients pour chacune des études.

Tableau 2 Sommaire des données démographiques des patients participant aux études cliniques sur la chirurgie de la cataracte

N° de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets admis/ayant terminé l'étude	Âge moyen (Plage)	Sexe
Étude 1	PROLENSA^MC ophtalmique QD c. placebo QD 16 jours	PROLENSA^MC : 112/109 placebo : 108/102	67,4 (39 - 87)	81 M/139 F
Étude 2	PROLENSA^MC ophtalmique QD c. placebo QD 16 jours	PROLENSA^MC : 110/104 placebo : 110/100	69,5 (18 - 93)	72 M/148 F

Résultats des études

Des analyses d'efficacité ont été menées sur la population en intention de traiter regroupant tous les sujets randomisés. Dans les populations d'analyses en intention de traiter, 440 sujets ont été évalués au total dont 220 ont été randomisés dans l'étude 1 (112 traités par PROLENSA^MC; 108 traités par placebo) et dans l'étude 2 (110 traités par PROLENSA^MC; 110 traités par placebo).

L'analyse de l'efficacité primaire pour l'étude 1 et l'étude 2 était définie en fonction de la proportion de sujets obtenant une résolution complète de l'inflammation oculaire (zéro cellule et aucune éruption) au jour 15 de l'étude (paramètre primaire d'évaluation d'efficacité). Le paramètre secondaire d'évaluation d'efficacité (douleur oculaire) a été établi en fonction de la proportion de sujets sans douleur au jour 1 (critère d'évaluation secondaire principal).

Dans le cadre de chaque étude, la proportion de sujets dont l'inflammation oculaire était résolue au jour 15 était significativement plus élevée dans le groupe recevant PROLENSA^{MC} que dans celui traité par placebo. La proportion de sujets sans douleur était significativement plus élevée dans le groupe recevant PROLENSA^{MC} que dans celui traité par placebo au jour 1, dans le cas de chaque étude. Consulter les résultats au Tableau 3.

Tableau 3 Sommaire des résultats des études sur l'efficacité (population en intention de traiter)

Proportion des sujets dont l'inflammation oculaire était résolue (0 cellule dans la CA; aucune éruption dans la CA) (paramètre primaire d'efficacité au jour 15)				
Étude	Visite	Bromfénac à 0,07 %	Placebo	Écart de taux (valeur p)
Étude 1	Au jour 8	27/112 (24,1 %)	7/108 (6,5 %)	17,6 % ($p = 0,001$)
	Au jour 15	51/112 (**45,5** %)	14/108 (**13,0** %)	**32,5 %** ($p < 0,0001$)
Étude 2	Au jour 8	33 /110 (30,0 %)	15/110 (13,6 %)	16,4 % ($p = 0,0259$)
	Au jour 15	50/110 (**45,5** %)	31/110 (**28,2** %)	**17,3 %** ($p = 0,0466$)
Proportion des sujets sans douleur				
Étude	Visite	Bromfénac à 0,07 %	Placebo	Valeur p
Étude 1	Au jour 1	91/112 (81,3%)	47/108 (43,5 %)	<0,0001*
Étude 2	Au jour 1	84/110 (76,4%)	61/110 (55,5 %)	0,0017*

*La valeur p pour le bromfénac contre le placebo est tirée d'un test exact de Fisher.

Pareillement, l'écart significatif sur le plan statistique entre les groupes traités par le bromfénac à 0,07 % et ceux recevant un placebo relativement à la proportion de sujets sans douleur s'est également maintenu au jour 8 et au jour 15 des deux études.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie animale

Le bromfénac sodique a inhibé l'acide arachidonique et l'œdème conjonctival induit par le carraghénane de façon reliée à la dose ainsi que l'augmentation de protéines dans l'humeur aqueuse typiquement observée en réaction à la paracentèse et à l'application d'énergie laser. Le bromfénac sodique a démontré une inhibition du chémosis de forme aiguë supérieure à celle de la solution ophtalmique de pranoprofène (PPF). De plus, l'inhibition de l'augmentation de protéines dans l'humeur aqueuse induite par la paracentèse était de 8 à 10 fois plus grande que celle observée dans le cas du PPF. La solution ophtalmique de bromfénac sodique instillée QID a démontré une inhibition significative dans un modèle d'uvéite expérimentale chez le lapin (modèle d'inflammation oculaire chronique) et son effet s'est maintenu lorsque la fréquence de l'instillation a été réduite à BID. Selon le même modèle, le PPF a démontré une inhibition significative lors d'une instillation QID, mais non BID.

Mode d'action
Dans le cadre d'une gamme d'essais, il a été constaté que le bromfénac sodique inhibait les cyclooxygénases 1 et 2, inhibant par conséquent les réactions inflammatoires induites par des médiateurs comme les prostaglandines. Lors d'études visant à examiner le mode d'action, on a observé des effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Il a été constaté que le bromfénac sodique inhibait les exsudats pleuraux bleu d'Evans/induits par le carraghénane et l'œdème des pattes provoqué par le carraghénane de façon plus puissante (action équivalente à une dose plus faible) que le comparateur, l'indométacine. Le bromfénac sodique à 0,8 mg/kg a démontré une action antipyrétique équivalente à celle observée lors de l'administration de 4,0 mg/kg d'indométacine chez un modèle rat ayant une température corporelle élevée; le médicament n'a pas diminué la température corporelle normale chez le rat. Il a été constaté que le bromfénac sodique était au moins trois fois plus puissant que le zomepirac et le suprofène pour ce qui est de bloquer la constriction abdominale provoquée par l'acétylcholine chez la souris et environ six fois plus puissant que le zomepirac relativement à l'inhibition de la réaction de douleur à la bradykinine à de très faibles doses chez le chien.

Pharmacocinétique animale

Absorption et distribution
Les études chez l'animal ont révélé qu'à la suite d'une administration oculaire topique, le bromfénac est rapidement absorbé et distribué dans tout l'œil avec une exposition systémique faible.

Dans le cadre d'une étude menée chez des lapins recevant une instillation topique unique de bromfénac-C^{14}, des concentrations mesurables ont été détectées dans la cornée, la conjonctive, la sclérotique, l'iris/corps ciliaire, l'humeur aqueuse, le cristallin, l'humeur vitrée et la rétine/choroïde. La concentration la plus élevée de radioactivité a été observée dans la cornée et la conjonctive, les principaux tissus cibles. Au bout de 24 heures après l'administration de la dose, on a relevé <1 % du maximum de radioactivité observé dans la cornée et dans la conjonctive 15 minutes après l'instillation. Au bout de 72 heures après l'instillation, les concentrations étaient inférieures au seuil de détection dans tous les tissus oculaires examinés, à l'exception du cristallin. À la suite de l'administration répétée de bromfénac-C^{14} pendant 21 jours, les concentrations de radioactivité dans la cornée et dans la conjonctive 24 heures après la dernière dose étaient similaires à celles observées 24 heures après une instillation unique, ce qui suggère qu'aucune accumulation ne se produit suite à des doses répétées.

À la suite de l'administration d'une dose topique unique de 0,1 mg à des lapins, on a observé des concentrations plasmatiques maximales de 113 ng•eq/mL au bout de 30 minutes. La demi-vie calculée des concentrations plasmatiques étaient de 2,2 heures et l'$ASC_{(0-12\ h)}$ était de 156 ng•eq*h/mL. Les concentrations de bromfénac ont diminué rapidement par la suite pour tomber sous le seuil de quantification (< 0,4 ng•eq/mL) au bout de 24 heures. Lorsqu'on a instillé le bromfénac-C^{14} dans les yeux de lapins une fois par jour pendant 21 jours, les concentrations de radioactivité plasmatique ont atteint un état stationnaire. Les concentrations de bromfénac étaient de 1,3 ± 0,2 ng•eq/mL 24 heures après la dose finale pour ensuite tomber sous le seuil de quantification au bout de 168 heures post-dose.

Le bromfénac s'est révélé être bien absorbé après une administration par voie orale et être distribué dans la plupart des tissus après une administration par voie orale et intraveineuse. À la suite d'une dose orale unique (1 mg/kg) administrée à des rats soumis au jeûne, on a observé des concentrations plasmatiques maximales (5,03 ng/mL) 1 heure après l'administration, avec une demi-vie d'environ 4 heures. Lors d'une comparaison avec l'exposition obtenue dans le cas d'une administration intraveineuse, la biodisponibilité absolue par voie orale correspondait à environ 44 %.

À la suite de l'administration d'une seule dose de bromfénac-C^{14} (2 mg/kg) à des rats, les concentrations de radioactivité étaient plus élevées dans le tube digestif, la vessie, le foie et les reins. Les concentrations de radioactivité détectées dans d'autres tissus étaient égales ou inférieures aux concentrations plasmatiques. Il n'y avait aucune accumulation apparente de radioactivité dans aucun organe. Les concentrations de radioactivité dans les organes/tissus chez le singe étaient pratiquement égales à celles observées chez le rat.

Les concentrations de radioactivités étaient de 2 à 8 fois plus faibles dans le placenta et le plasma fœtaux respectivement, par rapport à celles chez les mères à la suite d'une seule dose orale de 0,9 mg/kg de bromfénac-C^{14} administrée à des rates durant la grossesse.

Métabolisme et excrétion

Le bromfénac n'est pas largement métabolisé, le composé d'origine représentant la majorité des substances reliées au médicament dans le plasma, que le composé soit administré par voie orale ou par instillation topique.

À la suite d'une administration orale de bromfénac-C^{14} à des rats, le composé d'origine représentait la plus grande partie des substances reliées au médicament dans le plasma. Une étude portant sur des singes rhésus mâles et femelles a également révélé que le bromfénac sodique représentait la plus grande partie des substances reliées au médicament dans le plasma; toutefois, on a observé des différences du profil métabolique du bromfénac sodique entre les espèces.

À l'examen du plasma et de l'humeur aqueuse antérieure après l'instillation de bromfénac-C^{14} à des lapins, le composé d'origine représentait de 70 à 80 % des substances reliées au médicament dans les deux matrices.

L'activité cytochrome P450 du foie n'a pas été affectée par suite de l'administration orale répétée de bromfénac (0,2; 1; 5 et 7,5 mg/kg) à des souris pendant 7 jours. Un prétraitement au phénobarbital suivi de l'administration intrapéritonéale de bromfénac a entraîné une diminution légère mais significative des concentrations de glutathion réduit dans le foie et les reins. Cependant, on a jugé qu'il s'agissait d'un changement mineur et non significatif sur le plan physiologique.

Le bromfénac est excrété dans l'urine, les selles, la bile et le lait à la suite de son administration orale et intraveineuse.

À la suite d'une administration unique par voie orale de bromfénac-C^{14} (0,6 mg/kg) à des rats mâles, 26,6 % et 55,1 % de la radioactivité a été recueillie dans l'urine et les selles

respectivement, au cours d'une période de 96 heures, ce qui indique que l'excrétion fécale représente la principale voie d'élimination. Plus de 90 % de la radioactivité recueillie avait été éliminée dans les 48 heures suivant l'administration. On a observé une tendance semblable chez la rate. Lorsqu'on a administré le bromfénac-C^{14} par voie orale à des macaques de Buffon mâles, on a constaté un taux de 53,4 % de radioactivité dans l'urine et de 8,4 % dans les selles, dans les 36 heures suivant l'administration, suggérant une différence entre la principale voie ou le débit d'excrétion entre les espèces animales. Un profil d'excrétion semblable à celui observé chez le macaque de Buffon a été constaté chez le singe rhésus mâle.

À la suite d'une administration intraveineuse unique de bromfénac-C^{14} (3 mg/kg) à des rats mâles porteurs d'une canule, 62,0 % de la radioactivité a été excrétée dans la bile et 22,3 % dans l'urine, dans les 24 heures suivant l'administration de la dose.

Lorsqu'on a administré le bromfénac-C^{14} à des rates en lactation deux semaines après l'accouchement, la radioactivité dans le lait représentait 25 % de la radioactivité plasmatique 6 heures après l'administration de la dose lorsque les concentrations maximales étaient présentes dans le lait. La radioactivité dans le lait et le plasma s'est dissipée rapidement.

Fixation aux protéines

La fixation aux protéines plasmatiques *in vitro* du bromfénac-C^{14} a été évaluée au moyen de plasma provenant de 6 espèces de mammifères. À toutes les concentrations, le taux de fixation aux protéines plasmatiques était très élevé (>95 %) chez chaque espèce, révélant ainsi une dépendance à la dose mineure. À une concentration de 1,4 µg/mL, le pourcentage de médicament libre était de 2,51; 0,48; 0,19; 0,41; 0,33 et 0,16, respectivement, dans le plasma des souris, rats, chiens, macaques de Buffon, singes rhésus et des humains.

L'affinité *in vitro* du bromfénac sodique avec la mélanine a été comparée à celle du chlorhydrate de procaïne, lequel affiche une affinité élevée avec la mélanine. Aux concentrations les plus élevées mises à l'essai, la liaison du bromfénac sodique était d'environ 16,4 % de la quantité observée dans le cas du chlorhydrate de procaïne.

Lors d'études *in vivo* chez le lapin, le bromfénac était distribué aux tissus de l'œil à teneur élevée en pigments (iris, rétine) et des études *in vitro* ont indiqué que le bromfénac avait une affinité de fixation à la mélanine à 74 nmol/mg de mélanine. La phototoxicité potentielle du bromfénac n'a pas été évaluée lors des études toxicologiques, étant donné que ces constatations n'auraient très probablement pas de pertinence biologique ou de signifiance clinique.

MICROBIOLOGIE

Cette section ne s'applique pas.

TOXICOLOGIE

Aucune irritation ni aucuns effets toxiques locaux ou systémiques n'ont été observés dans le cadre d'études oculaires non cliniques même lors de l'utilisation de schémas posologiques exagérés et/ou de solutions plus concentrées que celles utilisées en clinique. Comme dans le cas d'autres AINS, l'administration systémique de doses élevées a causé une toxicité gastro-intestinale, les rats semblant être l'espèce la plus sensible. Le bromfénac n'a donné aucun signe de génotoxicité ou de carcinogénicité et n'a pas affecté la fertilité chez le rat ni causé des malformations fœtales chez les rats ou les lapins; les pertes post-implantatoires et une réduction des taux de croissance des nouveau-nés pourraient être associées à la toxicité maternelle.

Tolérabilité oculaire

Un sommaire des études menées sur la toxicité oculaire chez le lapin se trouve dans le Tableau 4 ci-après. Les paramètres d'évaluation étaient concentrés sur la toxicité oculaire et faisaient appel à des méthodes spécialisées notamment la photographie du fond de l'œil, l'électrorétinogramme (ERG) et l'examen à la lampe à fente avec ou sans fluorescéine, en plus de l'histopathologie conventionnelle.

Tableau 4 Études de toxicité oculaire du bromfénac chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande

Numéro du rapport	Schéma posologique	Concentration	Résultats/Critères d'évaluation
3941202	16 × 2 gouttes, 30 m d'intervalle	0,1 % formulations dégradées	Très légères lésions cornéennes réversibles
3970301	4 × 2 gouttes, 3 h d'intervalle	0,1 % formulations fraîches et dégradées	Aucune évidence de toxicité oculaire
	16 × 2 gouttes, 30 m d'intervalle	0,1% formulations fraîches et dégradées	Dommage très léger mais réversible chez 1 ou 2 animaux de chaque groupe, sans évidence d'effets de dégradation
3910912	5 jours, 1 goutte, 6 - 8 fois par jour	0,2 %	Aucun effet sur la guérison/cicatrisation de la cornée
880509	4 sem., 2 gouttes, 9 fois par jour	0,5 %	Aucune évidence de toxicité oculaire
POS00004	4 sem., 1 goutte, 1, 2 et 4 fois par jour	0,18 % sans sulfite	Non toxique et non irritant; histologie, signes cliniques, poids corporel et nécropsie tous comparables aux données de contrôle.
	4 sem., 1 goutte, 2, 4 et 8 fois par jour	0,08 % avec sulfite	
9105	13 sem., 1 goutte, 4 fois par jour	0,1; 0,2; 0,4 %	Examen oculaire, signes cliniques, consommation d'aliments, poids corporel, nécropsie, chimie clinique, hématologie, histologie, MEBT. Aucune évidence de toxicité.

MEBT microscopie électronique à balayage en transmission de la cornée

En résumé, les études oculaires n'ont, dans tous les cas, produit aucuns résultats ou sinon de façon sporadique et, en pareil cas, ils étaient réversibles et généralement réputés être liés à la méthode, c'est-à-dire imputables aux instillations quotidiennes fréquentes plutôt qu'au bromfénac. Le bromfénac n'a pas affecté la cicatrisation de la lésion cornéenne chez le lapin. Les doses maximales effectives obtenues lors de ces études étaient environ de 9 à 64 fois supérieures à celles obtenues avec PROLENSA[MC] en situation clinique selon une administration par œil, par jour, et un multiple de 20 à 30 fois supérieur à ces taux en fonction du poids corporel unitaire.

Toxicité aiguë et chronique

Des sommaires d'études de toxicité aiguë et chronique faisant appel à des voies d'administration non oculaires se trouvent aux tableaux 5 et 6 ci-après.

Tableau 5 Études de toxicité aiguë du bromfénac

Espèces, sexe, n° du rapport	**Voie**	**DSEO**	**DMT**	**DL_{50}**	**Résultats**
		mg/kg			
Rat ♂+♀, 9614	p.o.		12,5		Ulcération GI, émaciation, activité réduite, pâleur et autres
Rat ♂+♀, 9633*	p.o.		5		Ulcération GI, émaciation, activité réduite, pâleur et autres
Macaque de Buffon ♂, 9609	p.o.	Non déterminée	> 1000		Vomissement à tous les niveaux posologiques, diminutions de la consommation alimentaire et saignement GI chez un animal à 1000 mg/kg

*Comparaison de substances fraîches et dégradées; les substances dégradées n'ont pas semblé contribuer à la toxicité.

Tableau 6 Toxicologie du bromfénac à doses multiples à long terme

Espèces, sexe, n° du rapport	Voie	Posologie mg/kg/jour	Durée	DMT mg/kg/jour	Résultats
Rat ♂+♀, 9627	p.o.	1,5 et 2,5	maximum de 4 semaines	1,5	Aucun changement ophtalmique; pâleur, lésions GI réversibles, ↓GB, ↓Hb, ↓protéine sérique, ↑rate (hématopoïèse extramédullaire)
Souris, ♂+♀ 87-0426	p.o.	Max. 5 à 7,5	2 ans	> 5: DSEO 1	↓ légère de prise de p.c. chez ♀; les fluctuations inconsistantes dans les paramètres hématologiques pourraient être liées à l'activité AINS; ulcération gastrique, inflammation sous-cutanée, hypertrophie du noyau centro-lobulaire du foie
Rat, ♂+♀ 83-0518	p.o.	0; 0,1; 0,5 et 2,5	13 semaines	0,5	Aucun changement ophtalmique; mortalité à 80 % dans le groupe recevant la dose élevée et changement des paramètres sanguins compatibles avec l'inflammation et l'ulcération GI observées; DSEO 0,1 mg/kg/jour
Rat, ♂+♀ 87-0437	p.o.	0; 0,05; 0,3 et 0,6	2 ans	0,3	Mortalité légèrement ↑ dans le groupe recevant la dose élevée; inflammation et lésions GI + lésions rénales à 0,3 et à 0,6 mg/kg/jour
Singe rhésus, ♂+♀ 83-0647	p.o.	0, 15, 45 et 135	13 semaines	45	Vomissement à 45 mg/kg, vomissement et 1 mortalité à 135 mg/kg; ↑VS, entérite et gastrite légère à modérée dans le groupe recevant la dose élevée
Macaque de Buffon 87-0318	p.o.	0, 10, 30 et 90/3*	1 an	3	Vomissement relié à la dose, diarrhée, perte de poids et ↓d'appétit, ↓d'activité; 1♂ dans le groupe recevant 30 mg/kg/jour atteint d'inflammation intestinale et de péritonite (jugées comme étant reliées au traitement) est mort à la semaine 13

* La dose élevée a été réduite de 90 à 3 mg/kg/jour au bout de 6 semaines. On a observé une nécrose, des plaies ouvertes et le saignement du bout de la queue chez tous les groupes. Des morts sont survenues à divers points de l'étude : 1 ♀ du groupe témoin, 1 ♀ recevant 10 mg/kg/jour en raison d'une intussusception de l'intestin grêle, et 1 autre ♀ du même groupe de cause inconnue.

Génotoxicité

Lors de diverses études de mutagénicité, le bromfénac n'a pas montré de potentiel mutagène, y compris lors de tests de mutation inverse, d'aberration chromosomique et du micronoyau.

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité à long terme menées chez les rats et les souris recevant des doses orales de bromfénac allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (exposition systémique 30 fois supérieure à celle calculée pour la dose ophtalmique recommandée chez l'humain [DORH] en présumant que la concentration systémique chez l'humain se situe au seuil de la quantification) et 5 mg/kg/jour (340 fois l'exposition systémique calculée chez l'humain), respectivement, n'ont révélé aucunes hausses significatives de l'incidence des tumeurs.

Reproduction et développement

Le bromfénac n'a pas causé de malformations fœtales chez le rat ou le lapin et n'a pas affecté la fertilité du rat. D'autres effets, dont la perte post-implantatoire et une baisse des taux de croissance chez les nouveau-nés pourraient être associés à la toxicité maternelle.

Le traitement de rats recevant des doses orales allant jusqu'à 0,9 mg/kg/jour (exposition systémique 90 fois supérieure à celle calculée pour la dose ophtalmique recommandée chez l'humain [DORH] en présumant que la concentration systémique chez l'humain se situe au seuil de la quantification) et de lapins recevant des doses orales allant jusqu'à 7,5 mg/kg/jour (150 fois l'exposition systémique calculée chez l'humain) n'a produit aucunes malformations reliées au traitement lors d'études sur la reproduction. Cependant, une létalité embryo-fœtale et une toxicité maternelle ont été produites chez le rat et le lapin à des doses de 0,9 mg/kg/jour et de 7,5 mg/kg/jour, respectivement.

Chez le rat, le traitement par le bromfénac a retardé la parturition à une dose de 0,3 mg/kg/jour (30 fois l'exposition calculée chez l'humain) et a causé la dystocie, une mortalité néonatale accrue et une croissance postnatale réduite à une dose de 0,9 mg/kg/jour. Un sommaire des études sur la reproduction et le développement se trouve au tableau 7.

Tableau 7 Toxicologie de la reproduction et du développement périnatal de bromfénac

Espèces, sexe, n° du rapport	Voie	Posologie mg/kg/jour	Durée	DSEO mg/kg/jour	Résultats
Rat ♂ 84-0003	p.o.	0; 0,06; 0,3; 0,9	60 jours	0,9	Aucun effet sur la fertilité; aucun signe de toxicité
Rat ♀ 84-0003	p.o.	0; 0,06; 0,3; 0,9	14 jours pré-accouplement jusqu'à un maximum de 14 jours après la naissance	0,06 et 0,3 [b]	↑perte post-implantatoire et présence de dystocie[a] avec mortalité à la dose élevée; aucun effet sur la fertilité
Rat ♀ 83-0551	p.o.	0; 0,06; 0,3; 0,9	Jours 6 à 15 de gestation	0,9	Aucune toxicité maternelle patente; non tératogène – aucun changement dans la survie, la croissance ou de développement des fœtus
Lapin ♀ 83-0551	p.o.	0; 1; 2,5; 7,5	Jours 6 à 18 de gestation	2,5	1 mortalité dans le groupe recevant la dose élevée (hémorragie GI); ↓p.c. maternel dans les groupes recevant une dose moyenne ou élevée; ↑perte post-implantatoire marginale et non significative et ↓des fœtus viables dans le groupe recevant la dose élevée; aucun autre effet relié à la dose
Rat♀ 83-0560	p.o.	0; 0,06; 0,3; 0,9	Jour 15 de gestation au jour 20 de lactation	0,06 et 0,3 [b]	↓de survie maternelle en présence de péritonite et d'ulcération, ↓p.c., ↑mortinatalité, ↓croissance de la progéniture du groupe recevant la dose élevée; ↓p.c. dans le groupe recevant la dose moyenne. Aucune hausse des malformations fœtales par rapport au groupe-témoin.

[a] Accouchement difficile

[b] 0,06 pour les effets toxiques généraux et 0,3 pour les effets sur la reproduction

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPROLENSA MC
solution ophtalmique de bromfénac à 0,07 % p/v
(sous forme de bromfénac sodique sesquihydraté)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PROLENSAMC et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il s'agit d'un sommaire qui ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de PROLENSAMC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
PROLENSAMC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour traiter la douleur et l'inflammation (enflure et rougeur) après une chirurgie de la cataracte.

Les effets du médicament :
Les gouttes ophtalmiques PROLENSAMC agissent en réduisant la production de certaines substances (comme les prostaglandines) qui causent l'inflammation et la douleur.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas PROLENSAMC si vous êtes allergique (hypersensible) au bromfénac ou à l'un de ses autres ingrédients non médicinaux (consultez « Les ingrédients non médicinaux ») ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, notamment l'acide acétylsalicylique, le diflunisal, le fénoprofène, le flurbiprofène, le kétoprofène, l'indométhacine, l'acide méfénamique, le piroxicam, le sulindac, l'acide tiaprofénique ou la tolmétine.

PROLENSAMC contient du sulfite de sodium, une substance qui peut causer des réactions de type allergiques. N'utilisez pas PROLENSAMC si vous êtes allergique ou sensible au sulfite.

L'ingrédient médicinal :
Le bromfénac sodique sesquihydraté

Les ingrédients non médicinaux :
Chlorure de benzalkonium, acide borique, édétate disodique, polyvidone, borate de sodium, sulfite de sodium, tyloxapol, hydroxyde de sodium et eau.

Forme posologique du médicament :
PROLENSAMC est offert en solution ophtalmique topique stérile à 0,07 % p/v (sous forme de bromfénac sodique sesquihydraté) en flacons comprimables de plastique blanc, dotés d'un embout compte-gouttes, en format échantillon de 0,6 mL et formats commerciaux de 1,6 mL et 3 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser PROLENSAMC consultez votre médecin ou votre pharmacien si :
- vous êtes allergique ou sensible au sulfite de sodium
- vous êtes allergique à des médicaments
- vous prenez un anticoagulant ou vous avez des problèmes de saignement ou avez facilement des ecchymoses
- vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique ou à tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- vous portez des lentilles cornéennes
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire
- vous avez récemment subi des opérations oculaires importantes ou des chirurgies oculaires répétées au cours d'une courte période
- vous avez des problèmes de la cornée, des affections de la surface oculaire (p. ex. le syndrome de l'œil sec)
- vous souffrez de diabète sucré ou de polyarthrite rhumatoïde
- votre vision est trouble après l'instillation de PROLENSAMC. Attendez que cet effet disparaisse avant de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines.

LORSQUE vous utilisez PROLENSAMC **consultez votre médecin :**
- en cas d'absence de soulagement, d'aggravation de vos symptômes ou d'apparition de nouveaux problèmes oculaires.

N'utilisez pas PROLENSAMC plus de deux semaines sauf si demandé par votre médecin. Des problèmes cornéens peuvent se manifester lors de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, tel que PROLENSAMC, plus de 14 jours après l'opération.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude particulière n'a été effectuée sur les interactions médicamenteuses de PROLENSAMC.

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez tout anticoagulant.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :
La veille de l'opération de la cataracte, instillez une goutte de solution ophtalmique PROLENSAMC dans l'œil affecté. Le jour de l'opération et jusqu'à 14 jours par la suite, il faudra instiller une goutte de PROLENSAMC une fois par jour dans l'œil affecté. Suivez les directives de votre médecin.

En cas d'utilisation d'autres médicaments oculaires comme l'a prescrit votre médecin, vous devez attendre au moins 5 minutes entre l'administration de chacun.

<u>Utilisation appropriée :</u>
Il faut éviter d'utiliser PROLENSA^{MC} durant le port de lentilles cornéennes. Il faut donc les retirer avant d'instiller les gouttes. PROLENSA^{MC} contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, lequel peut être absorbé par les lentilles souples. Il faut attendre 15 minutes avant de les remettre en place après l'administration de PROLENSA^{MC}**.**

Pour minimiser le risque de contaminer le contenu, remettez immédiatement le capuchon du flacon après l'utilisation et ne laissez pas l'embout compte-gouttes venir en contact avec les paupières, le pourtour de l'œil, les surfaces avoisinantes ou d'autres surfaces. Un flacon de PROLENSA^{MC} doit servir à traiter un œil uniquement.

Jetez les gouttes ophtalmiques inutilisées 14 jours après la première utilisation.

Mode d'emploi :

1. Lavez-vous d'abord bien les mains à l'eau et au savon.
2. Penchez la tête vers l'arrière ou étendez-vous sur le dos.
3. Tirez la paupière inférieure vers le bas de façon à former un « petit sac » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller.
4. Tenez le flacon pointé vers le bas et, en évitant d'entrer en contact avec l'œil, faites tomber une goutte dans le « sac ».
5. Relâchez la paupière, fermez l'œil durant environ 30 secondes. Évitez de cligner de l'œil ou de presser les paupières ensemble.
6. Remettez le capuchon sur le flacon.
7. Si une goutte tombe à côté de l'œil, recommencez.

<u>Surdose :</u>

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

<u>Dose oubliée :</u>

Si vous oubliez une dose, il faut l'instiller dès que possible. N'administrez pas une double dose pour compenser l'oubli. Cependant, s'il est presque temps d'appliquer la dose suivante, ne vous souciez pas de la dose omise et revenez à votre horaire habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

L'inflammation et la douleur oculaires sont les effets secondaires les plus courants ressentis par les patients prenant PROLENSA^{MC}.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes / effets		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et sollicitez une aide médicale immédiatement**
		Cas graves unique-ment	**Tous les cas**	
Courants	Inflammation oculaire		√	
	Douleur oculaire		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant PROLENSA^{MD}, contactez votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante entre 15 ºC et 25 ºC.
Jetez les gouttes ophtalmiques inutilisées 14 jours après la première utilisation.

Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :
--

- **En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, au numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
  - **par la poste à : Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

  Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables, sont disponibles sur le site Web de MedEffet^MC Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Le présent document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, se trouvent sur le site Web de Santé Canada. On peut aussi s'adresser au commanditaire, Bausch & Lomb Incorporated, au :
1-888-459-5000 ou consulter son site à http:www.bausch.ca.

Dépliant rédigé par Bausch & Lomb Incorporated.

Dernière révision : 26 mars 2015.